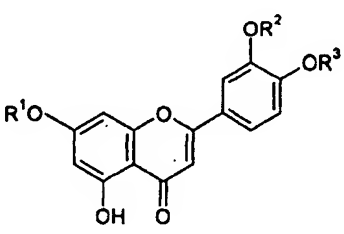




PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 311/30, A61K 7/42, 31/35</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/26206</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07687</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1999 (13.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> 198 50 283.4 30. Oktober 1998 (30.10.98) DE </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> 198 50 572.8 2. November 1998 (02.11.98) DE </div> </p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, D-60599 Frankfurt (DE). ROSSKOPF, Ralf [DE/DE]; Friedhofstrasse 26, D-64839 Münster (DE). LICHTENBERG, Alice [DE/DE]; Wilhelminenstrasse 50, D-64285 Darmstadt (DE). KRAUS, Christine [DE/DE]; Bahnhofstrasse 51, D-01987 Schwarzheide (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07687</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1999 (13.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> 198 50 283.4 30. Oktober 1998 (30.10.98) DE </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> 198 50 572.8 2. November 1998 (02.11.98) DE </div> </p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, D-60599 Frankfurt (DE). ROSSKOPF, Ralf [DE/DE]; Friedhofstrasse 26, D-64839 Münster (DE). LICHTENBERG, Alice [DE/DE]; Wilhelminenstrasse 50, D-64285 Darmstadt (DE). KRAUS, Christine [DE/DE]; Bahnhofstrasse 51, D-01987 Schwarzheide (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07687</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1999 (13.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> 198 50 283.4 30. Oktober 1998 (30.10.98) DE </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> 198 50 572.8 2. November 1998 (02.11.98) DE </div> </p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, D-60599 Frankfurt (DE). ROSSKOPF, Ralf [DE/DE]; Friedhofstrasse 26, D-64839 Münster (DE). LICHTENBERG, Alice [DE/DE]; Wilhelminenstrasse 50, D-64285 Darmstadt (DE). KRAUS, Christine [DE/DE]; Bahnhofstrasse 51, D-01987 Schwarzheide (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>			
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING LUTEOLIN AND LUTEOLIN DERIVATIVES</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON LUTEOLIN UND LUTEOLIN-DERIVATEN</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p style="margin-top: 10px;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Disclosed is a method for producing compounds of formula (I), wherein R¹ represents H or (CH₂)_mOH, R² represents H or (CH₂)_nOH, R³ represents H or (CH₂)_pOH and m, n and p represent 2-8 independently from one another. Said compounds are particularly suitable for use as food supplements. They are highly suitable for use in cosmetic formulations as UV filters, for instance.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beschrieben, worin R¹ H oder (CH₂)_mOH, R² H oder (CH₂)_nOH, R³ H oder (CH₂)_pOH, und m, n und p jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8 bedeuten. Diese Verbindungen sind in vorteilhafter Weise zur Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel geeignet. Sie eignen sich zudem in hervorragender Weise zur Verwendung in kosmetischen Formulierungen, z.B. als UV-Filter.</p>				

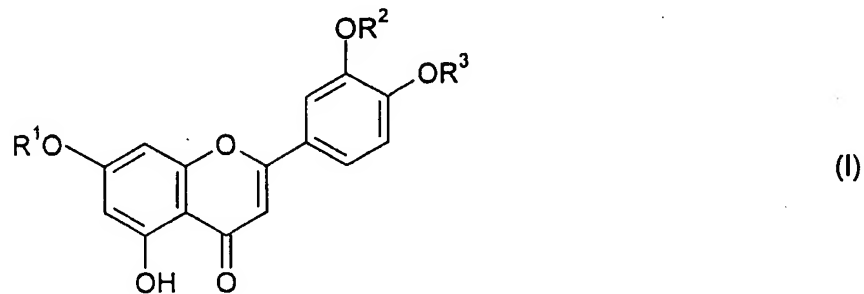
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von Luteolin und Luteolin-Derivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



worin R^1 H oder $(CH_2)_mOH$, R^2 H oder $(CH_2)_nOH$, R^3 H oder $(CH_2)_pOH$, und m, n und p jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8 bedeuten.

Die Verbindung der Formel I, in der R^1 , R^2 und R^3 H sind, ist Luteolin. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der Reste R^1 , R^2 oder R^3 eine andere Bedeutung als H besitzt, als Luteolin-Derivate bezeichnet.

Luteolin besitzt verschiedene vorteilhafte Eigenschaften. Luteolin ist ein hervorragendes Antioxidans und ein sehr guter Radikalfänger. Zudem inhibiert es sowohl enzymatische, nicht-enzymatische und CCl_4 -induzierte Lipidperoxidationen. Luteolin besitzt einen günstigen Einfluß auf das Herz-Kreislaufsystem und kann der Entstehung von Artherosklerose vorbeugen. Die antikanzerogene Wirkung von Luteolin zeigt sich unter anderem in der starken antiproliferativen Aktivität gegen unterschiedliche humane Tumor-Zell-Linien. Über entzündungshemmende, antivirale, antibakterielle und

radioprotektive Eigenschaften von Luteolin wurde ebenfalls berichtet. Als Inhibitor des Enzyms Aldose Reductase kann Luteolin auch präventiv gegen die Entstehung diabetischer Katarakte wirken.

5 Die Luteolin-Derivate der Formel I besitzen ähnlich vorteilhafte Eigenschaften wie Luteolin selbst.

10 Bekannte Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I haben den Nachteil, daß sie z.B. mehrere Synthesestufen umfassen und/oder unbefriedigende Ausbeuten an Produkt ergeben. Beispielsweise kann Luteolin bisher nur aus Pflanzen isoliert oder durch mehrstufige Synthesen hergestellt werden. Die Synthese aus geeigneten Chalconen und
15 Hesperidin gelingt lediglich mit unbefriedigenden Ausbeuten [U. Achterrath-Tuckermann et al., Planta Med. 39 (1980) 38; D. Nagarathnam et al., J. Org. Chem. 56 (1991) 4884; Y.-H. Lu et al., Yao Hsueh Hsueh Pao 15 (1980) 477; G. Litkei et al., Liebigs Ann. 9 (1995) 1711; Y. Xing et al., Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi 25 (1994) 484].

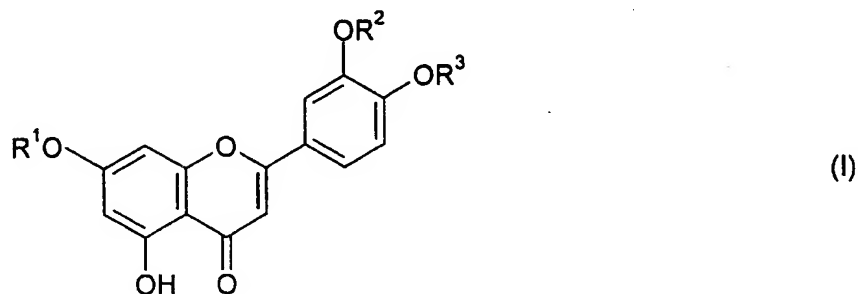
20 Somit bestand die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I zu entwickeln, welches die Nachteile bekannter Verfahren vermeidet oder zumindest vermindert, insbesondere eine
25 einstufige Herstellung der Verbindungen der Formel I aus leicht zugänglichen Vorstufen ermöglicht und/oder die Herstellung der Verbindungen der Formel I in höherer Ausbeute ermöglicht.

30

35

Überraschend wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I

5

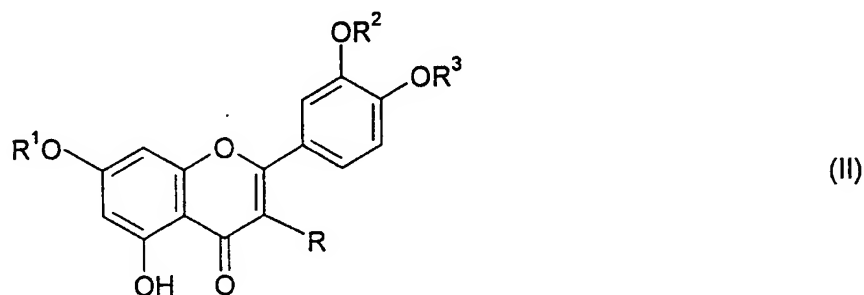


10

worin R^1 H oder $(CH_2)_mOH$, R^2 H oder $(CH_2)_nOH$, R^3 H oder $(CH_2)_pOH$, und m, n und p jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8 bedeuten, so durchgeführt wird, daß Verbindungen der Formel II

15

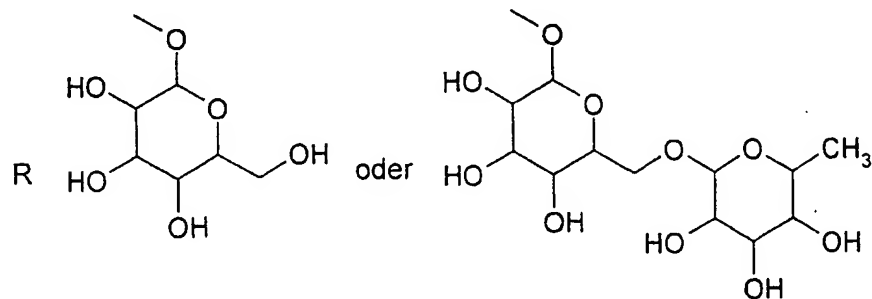
20



25

worin R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, und

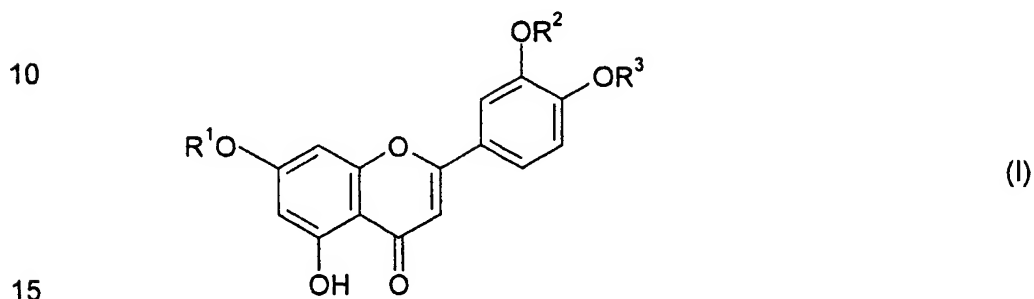
30



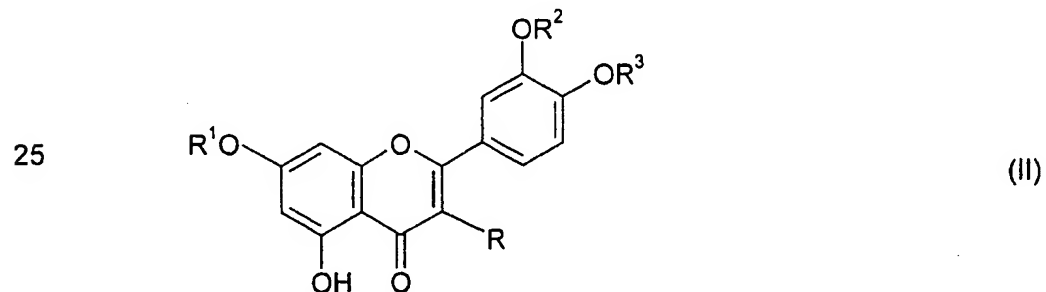
35

bedeutet, in wäßrigem alkalischen Milieu mit Natriumdithionit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ reduziert werden.

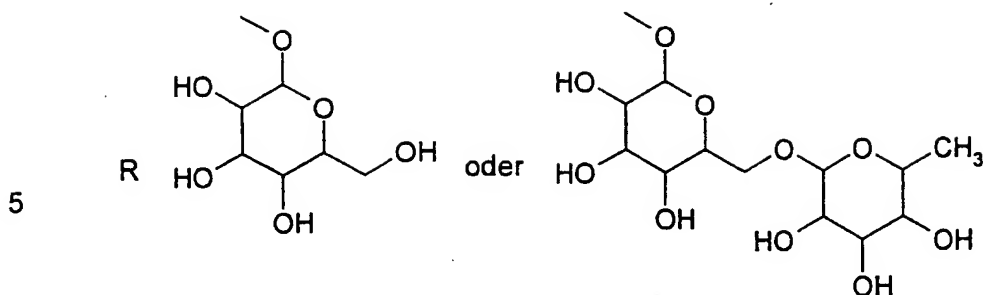
5 Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



20 worin R^1 H oder $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, R^2 H oder $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, R^3 H oder $(\text{CH}_2)_p\text{OH}$, und m, n und p jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel II



35 worin R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, und



10 bedeutet, in wäßrigem alkalischen Milieu mit Natriumdithionit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ reduziert werden.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß die Herstellung der Verbindungen der Formel I in einfacher Weise erfolgt und/oder in höheren Ausbeuten als es nach bisher bekannten Verfahren möglich war.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Nahrungsmittel, die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert worden sind sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Nahrungsergänzungsmittel.

25 Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, umfassen alle Materialien, die für den Verzehr durch Tiere oder für den Verzehr durch Menschen geeignet sind, beispielsweise Vitamine und Provitamine davon, Fette, Mineralien oder Aminosäuren. Nahrungsmittel,
 30 die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, sind beispielsweise auch Nahrungsmittel, die aus einer einzigen natürlichen Quelle stammen, wie z.B. Zucker, ungesüßter Saft, Nektar oder Püree von
 35 einer einzigen Pflanzenspezies, wie z.B. ungesüßter Apfelsaft (z.B. auch eine Mischung verschiedener Sorten Apfelsaft), Grapefruitsaft,

Orangensaft, Apfelkompott, Aprikosennektar, Tomatensaft, Tomatensauce, Tomatenpüree, usw.. Weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, sind Korn oder Getreide einer
5 einzigen Pflanzenspezies und Materialien, die aus derartigen Pflanzenspezies hergestellt werden, wie z.B. Getreidesirup, Roggenmehl, Weizenmehl oder Haferkleie. Auch Mischungen von derartigen Nahrungsmitteln sind geeignet, um nach der vorliegenden Erfindung mit
10 einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert zu werden, beispielsweise Multivitaminpräparate, Mineralstoffmischungen oder gezuckerter Saft. Als weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel
15 I angereichert werden können, seien Nahrungsmittelzubereitungen, beispielsweise zubereitete Zerealien, Gebäck, Mischgetränke, speziell für Kinder zubereitete Nahrungsmittel wie Joghurt, Diät-nahrungsmittel, kalorienarme Nahrungsmittel oder Tierfutter genannt.

20 Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, umfassen somit alle genießbaren Kombinationen von Kohlehydraten, Lipiden, Proteinen, anorganischen Elementen, Spurenelementen,
25 Vitaminen, Wasser und aktiven Metaboliten von Pflanzen und Tieren.

Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können sowie
30 die Nahrungsergänzungsmittel, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten, werden vorzugsweise oral angewendet, z.B. in Form von Essen, Pillen, Tabletten, Kapseln, Pulver, Syrops, Lösungen oder Suspensionen.

35

Die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereicherten erfindungsgemäßen Nahrungsmittel können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

5 Weiterhin betrifft die Erfindung kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen, welche eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten sowie die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I in kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen. Die
10 kosmetischen Formulierungen, welche eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten sowie die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I in kosmetischen Formulierungen ist bevorzugt.

15 Während vor etwa 30 Jahren Sonnenlicht aufgrund der Vitamin D-Synthese als heilend und unbedenklich angesehen wurde, hat sich in den letzten Jahren die Einstellung in dieser Beziehung nicht nur aus medizinischer Sicht erheblich geändert. Das Gefahrenpotential, welches sowohl natürliche als auch künstliche Bestrahlung mit Sonnenlicht in sich
20 birgt, ist im Bewußtsein in den Vordergrund gerückt. Insbesondere ist auch eine Verhaltensänderung hervorgerufen worden durch das Wissen über den Einfluß von Sonnenlicht auf die Hautalterung und die Entstehung von Hautkrebs.

25 Bekanntlich reagiert die Haut empfindlich auf Sonnenstrahlen, welche einen gewöhnlichen Sonnenbrand oder ein Erythem, aber auch mehr oder weniger ausgeprägte Verbrennungen hervorrufen können.

30 Sonnenstrahlen haben aber auch andere negative Wirkungen: sie bewirken, daß die Haut ihre Elastizität verliert und sich Falten bilden und führen somit zu einer frühzeitigen Alterung. Manchmal kann man auch Dermatosen beobachten, und im extremen Fall kommt es zum Auftreten
35 von Hautkrebs.

Es ist auch wünschenswert, Haare gegen photochemische Schäden zu schützen, um Veränderungen von Farbnuancen, ein Entfärben oder Schäden mechanischer Art zu verhindern.

5 Bekanntlich wird der gefährlichste Teil der Sonnenstrahlen von den ultravioletten Strahlen mit einer Wellenlänge von weniger als 400 nm gebildet. Bekannt ist auch, daß durch das Vorhandensein der Ozonschicht der Erdatmosphäre, die einen Teil der Sonnenstrahlung absorbiert, die
10 untere Grenze der ultravioletten Strahlen, welche die Erdoberfläche erreichen, bei ca. 280 nm liegt.

Daher liegt das Hauptziel im Bereich Sonnenschutz eigentlich darin, einen
15 guten Schutz gegen UVB- und UVA-Strahlung zu gewährleisten.

Die Verbindungen der Formel I können allein oder natürlich auch in Kombination mit weiteren Lichtschutzfiltern unterschiedlicher Substanzklassen, einzeln oder in Kombination, in der kosmetischen oder
20 pharmazeutischen Zubereitung enthalten sein. Lichtschutzfilter anderer Substanzklassen sind beispielsweise organische oder anorganische UVA- und UVB-Filter, IR- oder VIS-Filter. Insbesondere bevorzugt ist die Kombination mit organischen UV-Filtern oder deren Gemischen.

25 Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I in kosmetischen Formulierungen wie Sonnenschutzmitteln, Hautcremes oder -gelen, Haargelen oder kosmetischen Stiften, insbesondere als UV-Filter.
30

Als weitere geeignete organische UV-Filter kommen alle dem Fachmann bekannten UVA- als auch UVB-Filter in Frage. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.
35

Benzylidenkampferderivate wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex[®] 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl[®] SD),
- 5 - Polymere von N-[(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]-
acrylamid (z.B. Mexoryl[®] SW),
- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat
(z.B. Mexoryl[®] SK) oder
- 10 - α -(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl[®] SL),

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie

- 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B.
Eusolex[®] 9020) oder
- 15 - 4-Isopropyldibenzoylmethan (z.B. Eusolex[®] 8020),

Benzophenone wie

- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex[®] 4360) oder
- 20 - 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz
(z.B. Uvinul[®] MS-40),

Methoxyzimtsäureester wie

- 25 - Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex[®] 2292),
- 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B.
Neo Heliopan[®] E 1000),

Salicylatderivate wie

- 30 - 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex[®] OS),
- 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol[®]) oder
- 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex[®] HMS),

4-Aminobenzoessäure und Derivate wie

- 4-Aminobenzoessäure,
- 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007),
- ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

5

und weitere Substanzen wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX) und
- 2,4,6-Trianiolino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150).

10

15

20

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 8 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

25

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoessäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),
- α -(Trimethylsilyl)- ω -[trimethylsilyl]oxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] ($n \approx 60$) (z.B. Parsol® SLX),

35

- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (z.B. Tinosorb® M),
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (z.B. Neo Heliopan® AP) und
- 5 - 2,4-bis-([4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (z.B. Tinosorb® S).

10 Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 15 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

15 Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex® T-2000), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 - 10 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

20

In den Formulierungen, in denen Verbindungen der Formel I zusammen mit anderen UV-Filtern enthalten sind, wirken die Verbindungen der Formel I z.B. als Antioxidationsmittel und Radikalfänger. Zudem wird mit

25 derartigen Formulierungen ein Breitband-UV-Schutz erreicht. Gegenstand der Erfindung ist somit auch die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I in kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen als UV-Filter, Antioxidans und/oder Radikalfänger.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zum Schutz der Haut und/oder natürlicher oder sensibilisierter Haare vor Sonnenstrahlen, wobei auf die Haut oder die Haare eine kosmetische Zubereitung, enthaltend

35 eine oder mehrere Verbindungen der Formel I als Lichtschutzfilter, aufgetragen wird.

Gegebenenfalls können die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel auch eine oder mehrere chemische Substanzen mit selbstbräunenden Eigenschaften enthalten.

5

Als chemische Substanzen mit selbstbräunenden Eigenschaften können alle dem Fachmann bekannten natürlichen und synthetischen Substanzen, welche zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen geeignet sind, eingesetzt werden. Solche können sowohl pflanzliche Extrakte als auch synthetische Selbstbräuner, wie z.B. Dihydroxyaceton oder α -Ketole, sein.

10

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Formulierungen auch zur vorbeugenden Behandlung von Entzündungen und Allergien der Haut sowie auch in bestimmten Fällen zur Verhütung bestimmter Krebsarten verwendet werden.

15

Die erfindungsgemäße Zubereitung wird als Mittel zum Schutz der menschlichen Epidermis oder der Haare oder auch der sensibilisierten Haare oder als Sonnenschutzmittel verwendet.

20

Mit "sensibilisierten Haaren" sind Haare gemeint, welche einer Dauerwellenbehandlung, einem Färbe- oder Entfärbeprozess unterzogen worden sind.

25

Die erfindungsgemäße kosmetische Zubereitung wird zum Schutz menschlicher Epidermis gegen Sonneneinstrahlung verwendet. Dabei liegt sie in verschiedenen, für diesen Typ üblicherweise verwendeten Formen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrig-alkoholischer Gele oder als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

30

35

Die Formulierung kann kosmetische Adjuvanzen enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, 5 grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfüms, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

10 Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, 15 Propylenglycol, Glycerin und Sorbit.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -milch vorliegt und außer der oder den 20 Verbindungen der Formel I als UV-Filter - und gegebenenfalls noch weiteren Lichtschutzfiltern - Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von 25 Wasser umfaßt.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, 30 Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

35

Die erfindungsgemäße kosmetische Zubereitung kann auch als
alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole
oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglycol oder Glycerin, und ein
Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele
5 enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen
und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und
10 anderen Fettkörpern.

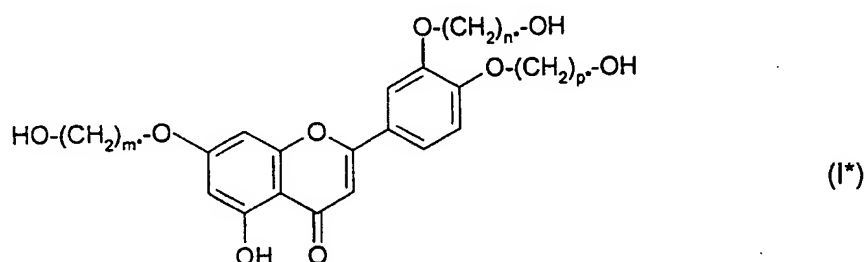
Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der
Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und
15 Chlorfluoralkane.

Soll das erfindungsgemäße Mittel natürliche oder sensibilisierte Haare vor
Sonneneinstrahlung schützen, so kann es als Shampoo, Lotion, Gel oder
Emulsion zum Ausspülen vorliegen, wobei die jeweilige Formulierung vor
20 oder nach dem Champoonieren, vor oder nach dem Färben oder
Entfärben, vor oder nach der Dauerwelle aufgetragen wird; oder das Mittel
liegt als Lotion oder Gel zum Frisieren und Behandeln, als Lotion oder Gel
zum Bürsten oder Legen einer Wasserwelle, als Haarlack, Dauerwellmittel,
25 Färbe- oder Entfärbemittel der Haare vor. Dieses Mittel kann außer der
oder den Verbindungen der Formel I als organische UV-Filter - und
gegebenenfalls weiteren Lichtschutzfiltern - verschiedene, in diesem
Mitteltyp verwendete Adjuvanzen enthalten, wie grenzflächenaktive Mittel,
30 Verdickungsmittel, Polymere, weichmachende Mittel, Konservierungs-
mittel, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel,
Silikonderivate, Öle, Wachse, Antifettmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente,
die das Mittel selbst oder die Haare färben oder andere für die Haarpflege
üblicherweise verwendete Ingredienzien.

35

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

Unter den Verbindungen der Formel I sind die Verbindung, worin R^1 , R^2 und R^3 H bedeuten, und die Verbindungen, worin R^1 $(CH_2)_mOH$, R^2 $(CH_2)_nOH$ und R^3 $(CH_2)_pOH$ und m, n und p jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8 bedeuten, bevorzugt. Diese Verbindungen der Formel I werden vor- und nachstehend auch als Verbindungen der Formel I*



worin m^* , n^* und p^* jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8 bedeuten, bezeichnet. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I*.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch diese Verbindungen der Formel I*.

In den Verbindungen der Formel I oder I* sind m, n und p oder m^* , n^* und p^* jeweils unabhängig voneinander 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8. Vorzugsweise sind m, n und p oder m^* , n^* und p^* jeweils unabhängig voneinander 2, 3 oder 4. Besonders bevorzugt sind m, n und p oder m^* , n^* und p^* gleich, ganz außerordentlich bevorzugt bedeuten m, n und p oder m^* , n^* und p^* 2.

Die Verbindungen der Formel I* besitzen eine bessere Wasserlöslichkeit als Luteolin selbst. Überraschenderweise wurde zudem gefunden, daß die Verbindungen der Formel I* farblos sind. Erfindungsgemäße Nahrungsmittel, die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I* angereichert sind, sowie erfindungsgemäße kosmetische Formulierungen,

5 die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I* enthalten, sind besonders bevorzugt. Dementsprechend ist auch die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I* als Nahrungsergänzungsmittel bzw. deren Verwendung in kosmetischen Formulierungen, z.B. als UV-Filter, besonders bevorzugt.

10 Die vorliegende Erfindung stellt ein vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I durch Reduktion der Verbindungen der Formel II zur Verfügung. Dabei können entweder Rutin oder seine Derivate alleine, Isoquercetin oder seine Derivate alleine oder auch Mischungen davon, wie z.B. eine Mischung aus Rutin und Isoquercetin oder eine Mischung aus Rutinderivaten und Isoquercetinderivaten, als Edukte in die
15 Reaktion eingesetzt werden.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Verbindungen der Formel II in Wasser, vorzugsweise in siedendem Wasser, gelöst oder suspendiert und nach Einstellung eines alkalischen pH-Wertes, z.B. mit
20 Alkali- oder Erdalkalihydroxiden oder -carbonaten wie Natronlauge oder Natriumcarbonat, Natriumdithionit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum Ende der Reaktion gerührt, vorzugsweise unter Rückfluß.

25 Die Verbindungen der Formel II sind käuflich erwerbbar oder können nach Methoden, die dem Fachmann wohl bekannt und in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standard-Werken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), gewonnen
30 oder hergestellt werden.

Geeignete Reaktionstemperaturen für das erfindungsgemäße Verfahren sind Temperaturen zwischen 25 und 100 °C. Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren bei Reaktionstemperaturen von 50 bis 100 °C
35 durchgeführt, insbesondere bei Reaktionstemperaturen von 80 bis 100 °C.

5 Geeignete pH-Werte für das erfindungsgemäße Verfahren sind pH-Werte zwischen 7,5 und 11. Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren bei pH-Werten von 8 bis 9 durchgeführt, insbesondere bei pH-Werten von 8,2 bis 8,7.

10 Geeignete Basen für das erfindungsgemäße Verfahren sind z.B. Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, -hydrogencarbonate oder -carbonate. Bevorzugte Basen sind ausgewählt aus NaOH, KOH, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃. Besonders bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung der Basen ausgewählt aus NaOH und Na₂CO₃ durchgeführt.

15 Geeignete Gewichtsverhältnisse der Verbindung der Formel II : Wasser für das erfindungsgemäße Verfahren sind Verhältnisse von 1 : 10 bis 1 : 200. Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren mit Gewichtsverhältnissen der Verbindung der Formel II : Wasser von 1 : 50
20 bis 1 : 150 durchgeführt, insbesondere mit Gewichtsverhältnissen von 1 : 80 bis 1 : 120.

25 Geeignete Gewichtsverhältnisse der Verbindung der Formel II : Natriumdithionit Na₂S₂O₄ für das erfindungsgemäße Verfahren sind Verhältnisse von 1 : 1 bis 1 : 100. Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren mit Gewichtsverhältnissen der Verbindung der Formel II : Natriumdithionit Na₂S₂O₄ von 1 : 5 bis 1 : 40 durchgeführt, insbesondere mit
30 Gewichtsverhältnissen von 1 : 8 bis 1 : 25.

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren unter Atmosphärendruck durchgeführt.

35

Das Fortschreiten bzw. das Ende der Reaktion sowie die Analyse der Reaktionsprodukte kann z.B. mittels HPLC erfolgen, z.B. unter Verwendung von Standard-HPLC-Geräten und Säulen enthaltend reversed-phase-Materialien mit C₁₈-Alkyl-Belegung.

5

Alternativ kann das Fortschreiten bzw. das Ende der Reaktion auch mittels Dünnschichtchromatographie (DC) kontrolliert werden.

10 Nach beendeter Reaktion erfolgt die Isolierung des Reduktionsprodukts nach gängigen Methoden. Unter "üblicher Aufarbeitung" wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung folgendes verstanden:

15

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, beispielsweise auf eine Temperatur von 5 °C und anschließend durch Zugabe einer Säure wie z.B. Salzsäure neutralisiert. Vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch nach der Zugabe der Säure weitergerührt, beispielsweise für 1 bis 12 h bei einer Temperatur von 0 oder 5 °C. Das hierbei auskristallisierende Rohprodukt

20

wird vom restlichen Reaktionsgemisch abgetrennt, beispielsweise durch mechanische Methoden wie Absaugen oder Filtration. Die Reinheit des Rohprodukts ist üblicherweise > 96 %.

25

Zur weiteren Aufreinigung kann es z.B. mit vollentsalztem Wasser versetzt, einige Zeit unter Rückfluß gerührt und danach heiß filtriert werden, z.B. bei einer Temperatur von 85 °C. Die Reinheit des so erhaltenen Produkts ist üblicherweise > 99 %. Es können aber ohne weiteres auch Reinheiten >

30

Abschließend wird der Feststoff getrocknet, z.B. für 12 h bei einem Druck von 200 mbar und einer Temperatur von 50 °C.

35

5 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keinesfalls als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

10 Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. Sie sind jedoch keinesfalls als limitierend zu betrachten.

15

Beispiele

Die Bezugsquellen für die verwendeten Substanzen sind wie folgt:

20 Rutin: Merck KGaA, Artikel-Nr. 500017
Trihydroxyethylrutin: Merck KGaA, Artikel-Nr. 501902

25 Die Reaktionskontrolle und die Analyse der Reaktionsprodukte erfolgt mittels HPLC.

HPLC-Bedingungen bei Verwendung einer Standard-HPLC-Anlage:

30 Säule: LiChroSorb[®] RP18 (reversed phase-Material mit C₁₈-Alkyl-Belegung und einer Korngröße von 5 µm (Merck KGaA, Artikel-Nr. 151355)),
Eluent: Gemisch aus Acetonitril und Wasser im Volumenverhältnis 20 : 80 (pH 2,6)
35 Fluß: 1 ml/min,
Wellenlänge: 260 nm,

	Temperatur:	30 °C,
	Probenvolumen:	10 µl,
	Probenvorbereitung:	5 mg der Probe in 3 ml Methanol lösen und mit dem Eluent auf 10 ml auffüllen,
5	Retentionszeiten:	Rutin: 7,3 min, Luteolin: 46,4 min,
		Trihydroxyethylrutin: 10,6 min,
10		Trihydroxyethyluteolin: 43,3 min.

Beispiel 1: Herstellung von Luteolin

60 g Rutin werden in 6 l vollentsalztem Wasser suspendiert und bei 100 °C
15 zuerst 210 ml 32 %ige wäßrige Natronlauge und danach 600 g
Natriumdithionit zugegeben. Anschließend wird weitere 12 h unter Rühren
zum Rückfluß erhitzt, die Suspension auf 5 °C abgekühlt, langsam mit
195 ml rauchender Salzsäure neutralisiert und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach
20 üblicher Aufarbeitung werden 23,3 g Roh-Luteolin mit einer Reinheit von
96,5 % erhalten. Nach weiterer Aufreinigung und Trocknung werden 20,9 g
Luteolin mit einer Reinheit von 99,6 % erhalten.

Beispiel 2: Herstellung von Tri(hydroxyethyl)luteolin

25 5 g Tri(hydroxyethyl)rutin werden in 500 ml vollentsalztem Wasser gelöst
und bei 100 °C zuerst 42,5 g Natriumcarbonat und danach 100 g
Natriumdithionit zugegeben. Es wird eine weitere Stunde unter Rühren
zum Rückfluß erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und weitere
30 72 h gerührt. Anschließend werden 65 ml rauchende Salzsäure bei 5 °C
zugegeben und weitere 12 h gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung werden
1,95 g Tri(hydroxyethyl)luteolin mit einer Reinheit von 98 % erhalten.

Beispiel 3: Herstellung von Luteolin

3,5 g Isoquercetin werden bei 60 °C vorsichtig in 500 ml vollentsalztem Wasser suspendiert und in die resultierende gelbe Suspension 8,8 ml 32%ige wäßrige Natronlauge eingetragen. Hierbei entsteht eine dunkelrot gefärbte klare Lösung. Es werden 25 g Natriumdithionit bei 60 °C zugegeben und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf 5 °C abgekühlt und vorsichtig mit 37%iger Salzsäure neutralisiert, wobei die Lösung sofort eintrübt. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung werden 2,05 g Luteolin mit einer Reinheit von 98,8% erhalten.

15

20

25

30

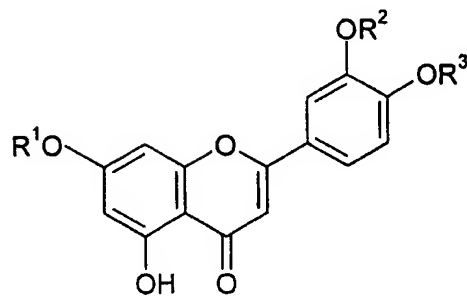
35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

5

10



(I)

15

worin

,

 R^1 H oder $(CH_2)_mOH$,

20

 R^2 H oder $(CH_2)_nOH$,

 R^3 H oder $(CH_2)_pOH$, und

25

m, n

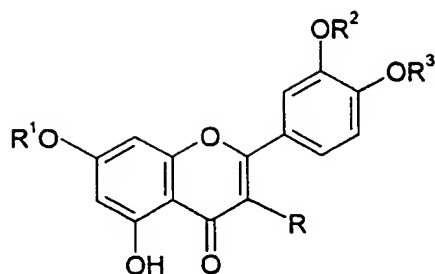
und p jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8

bedeuten,

30

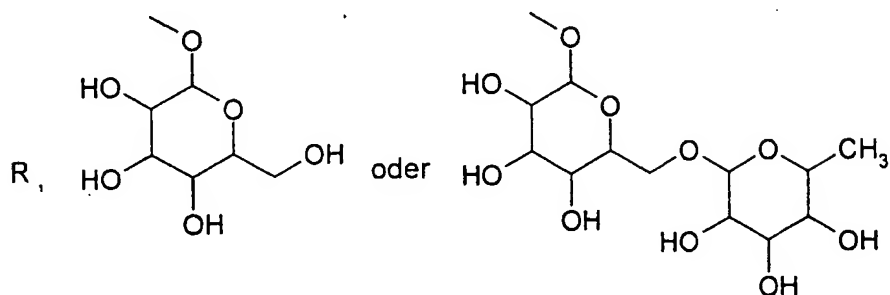
dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel II

35



(II)

worin R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, und



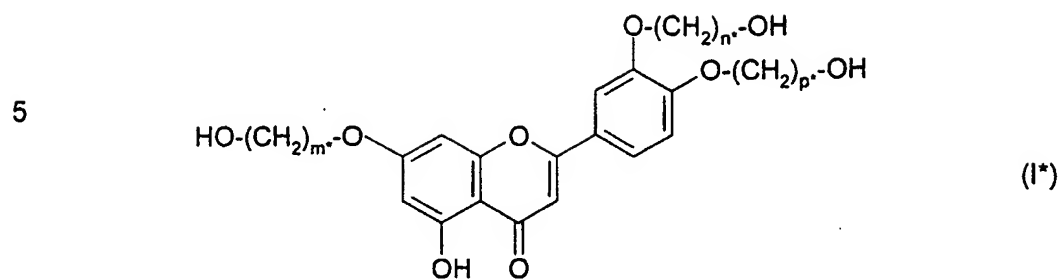
bedeutet, in wäßrigem alkalischen Milieu mit Natriumdithionit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ reduziert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung aus Rutin und Isoquercetin oder eine Mischung aus Rutinderivaten und Isoquercetinderivaten als Edukt in die Reaktion eingesetzt werden.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer Reaktionstemperatur von 25 bis 100 °C durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einem pH-Wert von 7,5 bis 11 durchgeführt wird.
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Basen ausgewählt sind aus Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden, -hydrogencarbonaten oder -carbonaten.
- 10 6. Nahrungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 angereichert worden ist.
- 15 7. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 als Nahrungsergänzungsmittel.
- 20 8. Kosmetische oder pharmazeutische Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 enthält.
- 25 9. Formulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere UV-Filter enthält.
- 30 10. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 in kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen.
- 35 11. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I nach Anspruch 10 als UV-Filter, Antioxidans und/oder Radikalfänger.

12. Verbindungen der Formel I*



10

worin

m*, n*

15

und p* jeweils unabhängig voneinander 2 bis 8

bedeuten.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/07687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D311/30 A61K7/42 A61K31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 807 435 A (SERTÜRNER ARZNEIMITTEL GMBH) 19 November 1997 (1997-11-19) page 5, line 13 - line 21; claims; examples	7, 8, 10
X	EP 0 633 022 A (KUREHA CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD.) 11 January 1995 (1995-01-11) claims; examples	8, 10
X	FR 2 699 818 A (L'ORÉAL) 1 July 1994 (1994-07-01) page 3, line 19 - line 22; claims; examples	8-11
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2000

Date of mailing of the international search report

16/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07687

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R. MOSQUERA ET. AL.: "Synthesis of O-(beta-hydroxyethyl) derivatives of Diosmetin." INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B, vol. 35B, no. 1, January 1996 (1996-01), pages 19-22, XP000872742 Experimenteller Teil	1-12
A	G. KITKEI ET. AL.: "Cyclodehydrogenation of 2'-Hydroxychalcones with Hypervalent Iodine Reagent. A New Synthesis of Flavones." LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 1995, 1995, pages 1711-5, XP002130763 cited in the application Seite 1712, Schema 1	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 807435 A	19-11-1997	NONE	
EP 633022 A	11-01-1995	JP 7025761 A	27-01-1995
		AU 659579 B	18-05-1995
		AU 6733994 A	19-01-1995
		CA 2126513 A	10-01-1995
		CN 1100633 A	29-03-1995
		DE 69401763 D	27-03-1997
		DE 69401763 T	28-08-1997
		EP 0719554 A	03-07-1996
		US 5650433 A	22-07-1997
FR 2699818 A	01-07-1994	CA 2130449 A	07-07-1994
		CN 1097616 A	25-01-1995
		DE 69323733 D	08-04-1999
		DE 69323733 T	21-10-1999
		EP 0627909 A	14-12-1994
		ES 2129118 T	01-06-1999
		WO 9414414 A	07-07-1994
		JP 7504209 T	11-05-1995
		US 5686082 A	11-11-1997

PCT/EP 99/07687

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abzeichen

PCT/EP 99/07687

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	R. MOSQUERA ET. AL.: "Synthesis of O-(beta-hydroxyethyl) derivatives of Diosmetin." INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B, Bd. 35B, Nr. 1, Januar 1996 (1996-01), Seiten 19-22, XP000872742 Experimenteller Teil	1-12
A	G. KITKEI ET. AL.: "Cyclodehydrogenation of 2'-Hydroxychalcones with Hypervalent Iodine Reagent. A New Synthesis of Flavones." LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Bd. 1995, 1995, Seiten 1711-5, XP002130763 in der Anmeldung erwähnt Seite 1712, Schema 1	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 99/07687

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 807435	A	19-11-1997	KEINE		
EP 633022	A	11-01-1995	JP	7025761 A	27-01-1995
			AU	659579 B	18-05-1995
			AU	6733994 A	19-01-1995
			CA	2126513 A	10-01-1995
			CN	1100633 A	29-03-1995
			DE	69401763 D	27-03-1997
			DE	69401763 T	28-08-1997
			EP	0719554 A	03-07-1996
			US	5650433 A	22-07-1997
FR 2699818	A	01-07-1994	CA	2130449 A	07-07-1994
			CN	1097616 A	25-01-1995
			DE	69323733 D	08-04-1999
			DE	69323733 T	21-10-1999
			EP	0627909 A	14-12-1994
			ES	2129118 T	01-06-1999
			WO	9414414 A	07-07-1994
			JP	7504209 T	11-05-1995
			US	5686082 A	11-11-1997

THIS PAGE BLANK (USPTO)